

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. März 2004 (04.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/018469 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 473/30**,
473/38, A61K 31/52, 31/522, A61P 3/10, 29/00, 19/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/009100

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. August 2003 (16.08.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 38 477.0 22. August 2002 (22.08.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG** [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HIMMELSBACH,
Frank** [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach
(DE). **ECKHARDT, Matthias** [DE/DE]; Kirschenweg
7, 88400 Biberach an der Riss (DE). **LANGKOPF, Elke**
[DE/DE]; Schloss 3, 88447 Warthausen (DE). **LOTZ,
Ralf, R., H.** [DE/DE]; Nelkenstrasse 21, 88433 Schemm
(DE). **MAIER, Roland** [DE/DE]; Bodelschwingstr. 39,

88400 Biberach an der Riss (DE). **MARK, Michael**
[DE/DE]; Hugo-Haering-Strasse 50, 88400 Biberach an
der Riss (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

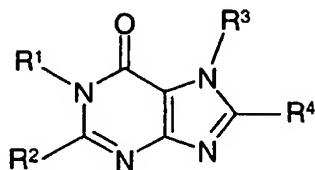
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL PURINE DERIVATIVES, PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE PURINDERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMIT-
TEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel purine
derivatives of general formula (I), in which R¹ to R⁴ are
as defined in the claims, the tautomers, stereoisomers,
mixtures, prodrugs and salts thereof, in particular the
physiologically-acceptable salts thereof with inorganic acids
or bases which have useful pharmacological properties,
in particular an inhibitory effect on the activity of the
dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) enzyme, the production
and use thereof for the prevention or treatment of diseases or
conditions related to an increased DPP-IV activity or which
can be prevented or reduced by a reduction in the DPP-IV

activity, in particular diabetes mellitus of type I or type II. The invention further relates to a medicament comprising a compound of
general formula (I) or a physiologically-acceptable salt thereof and a method for production thereof.

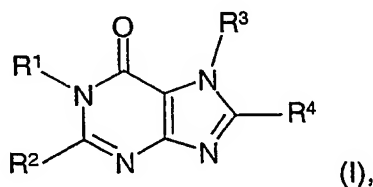
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Purinderivate der allgemeinen Formel (I), in der R¹ bis R⁴ wie in den Ansprü-
chen erwähnt definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, insbesondere
deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische
Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren
Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer
erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbe-
sondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches
Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.

WO 2004/018469 A1

Neue Purinderivate, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Purine der allgemeinen Formel



10

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.

20

In der obigen Formel I bedeuten

25

R¹ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₈-Alkylgruppe,

eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,

30

- 2 -

eine C₃₋₄-Alkenylgruppe, die durch eine C₁₋₂-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-gruppe substituiert ist,

5 eine C₃₋₈-Alkynylgruppe,

eine durch eine Gruppe R_a substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei

10 R_a eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Heteroaryl-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

15 eine durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei der Phenylring durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist und

R¹⁰ ein Wasserstoffatom,

20 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkyloxygruppe,

25 eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Cyan-C₁₋₃-alkyl-amino-, N-(Cyan-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-Gruppe,

30 eine Formylamino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-yl-

- 3 -

- carbonylamino-, Piperidin-1-yl-carbonylamino-, Morpholin-4-yl-carbonylamino-,
 Piperazin-1-yl-carbonylamino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylamino-,
 C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Bis-(C₁₋₃-alkylsulfonyl)-amino-, Aminosulfonylamino-,
 C₁₋₃-Alkylamino-sulfonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-sulfonylamino-, Pyrrolidin-
 1-yl-sulfonylamino-, Piperidin-1-yl-sulfonylamino-, Morpholin-4-yl-sulfonylamino-,
 Piperazin-1-yl-sulfonylamino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylamino-,
 (C₁₋₃-Alkylamino)-thiocarbonylamino-, (C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino)-carbonyl-
 amino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylaminogruppe,
- eine *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-formylamino-, *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, *N*-
 (C₁₋₃-Alkyl)-*N*-(C₃₋₆-cycloalkyl-carbonyl)-amino-, *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-*N*-(C₃₋₆-cycloalkyl-
 C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-*N*-(arylcarbonyl)-amino-, *N*-(C₁₋₃-
 Alkyl)-*N*-(aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyloxy-
 carbonyl)-amino-, *N*-(Aminocarbonyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, *N*-(C₁₋₃-Alkyl-amino-
 carbonyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, *N*-[Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl]-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-
 amino-, *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-*N*-(aryl-
 sulfonyl)-amino- oder *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-*N*-(aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-aminogruppe,
- eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2,4-Dioxo-imidazolidin-1-yl-, 2,5-Dioxo-imidazo-
 lidin-1-yl- oder 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe, in der das Stickstoffatom
 in 3-Stellung jeweils durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann,
- eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-
 carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-
 carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-
 piperazin-1-yl-carbonylgruppe,
- eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,
- eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyan-C₁₋₃-alkyl-,
 Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-
 aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-yl-

- 4 -

carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Carboxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Cyan-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, Morpholin-4-yl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Amino-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfanyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morpholin-4-yl-sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

- 5 -

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethyloxygruppe,

eine C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkynylgruppe,

5

eine C₃₋₄-Alkenyloxy- oder C₃₋₄-Alkinyloxygruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyloxygruppe,

10

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe oder

eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C₁₋₃-alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

15

R¹¹ und R¹², die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy- oder Cyangruppe, oder

20

R¹¹ zusammen mit R¹², sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylenedioxy-, Difluormethylenedioxy- oder eine geradkettige C₃₋₅-Alkylengruppe und

25

R¹³ und R¹⁴, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppe bedeuten,

30

eine Phenyl-C₁₋₄-alkylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-Gruppe substituiert ist und der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind;

- 6 -

eine durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituierte Phenylgruppe, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl- C_{2-3} -alkenylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl- $(CH_2)_m$ -A- $(CH_2)_n$ -Gruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind und

10 A eine Carbonylgruppe, m die Zahl 0, 1 oder 2 und n die Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind und der Methylteil durch
15 eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert ist,

eine Phenyl- $(CH_2)_m$ -B- $(CH_2)_n$ -Gruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} , m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind und

20 B eine Methylengruppe, die durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Mercapto-, C_{1-3} -Alkylsulfanyl-, C_{1-3} -Alkylsulfinyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylgruppe substituiert ist und gegebenenfalls zusätzlich durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist, bedeutet,

25 eine Naphthyl- C_{1-3} -alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Naphthyl- $(CH_2)_m$ -A- $(CH_2)_n$ -Gruppe, in der der Naphthylteil durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} , A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 eine Naphthyl- $(CH_2)_m$ -B- $(CH_2)_n$ -Gruppe, in der der Naphthylteil durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} , B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 7 -

eine [1,4]Naphthochinon-2-yl-, Chromen-4-on-3-yl-, 1-Oxoindan-2-yl-, 1,3-Dioxoindan-2-yl- oder 2,3-Dihydro-3-oxo-benzofuran-2-ylgruppe

- 5 eine Heteroaryl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10

eine C₁₋₆-Alkyl-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 15 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 20 eine R²¹-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der R²¹ eine C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl- oder Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-yl-carbonyl-Gruppe bedeutet und A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25

eine Phenyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ und m wie vorstehend erwähnt sind und D eine Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, C₁₋₃-Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

30

eine Naphthyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

eine durch eine Gruppe R_b substituierte C_{2-6} -Alkylgruppe, wobei

5 R_b durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom in 1-Stellung des Puringerüsts isoliert ist und

R_b eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, Mercapto-, C_{1-3} -Alkylsulfanyl-, C_{1-3} -Alkylsulfinyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkyl-carbonylamino-, C_{3-6} -Cycloalkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-ylgruppe bedeutet,

eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe,

15 oder eine Amino- oder Arylcarbonylaminogruppe,

R^2 ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-8} -Alkylgruppe,

20

eine C_{3-8} -Alkenylgruppe,

eine C_{3-4} -Alkenylgruppe, die durch eine C_{1-2} -Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-,
25 Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-gruppe substituiert ist,

eine C_{3-8} -Alkynylgruppe,

eine C_{3-6} -Cycloalkyl-Gruppe,

30

eine durch eine Gruppe R_a substituierte C_{1-6} -Alkylgruppe, wobei R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Phenylgruppe, die durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 5 eine durch eine Phenylgruppe substituierte C_{1-6} -Alkylgruppe, wobei der Phenylring durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituiert ist und R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 10 eine Phenyl- C_{1-4} -alkylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Cyan-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-Gruppe substituiert ist und der Phenylteil durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 15 eine Phenyl- C_{2-3} -alkenyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryl-Gruppe,

- 20 eine Phenyl- $(CH_2)_m$ -A- oder Phenyl- $(CH_2)_m$ -A- $(CH_2)_n$ -Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei A, R^{10} bis R^{14} , m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 25 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind und der Methylteil durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert ist,

- 30 eine Phenyl- $(CH_2)_m$ -B- oder Phenyl- $(CH_2)_m$ -B- $(CH_2)_n$ -Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei B, R^{10} bis R^{14} , m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind;

- 10 -

eine Naphthyl-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Naphthyl-(CH₂)_m-A- oder Naphthyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der der
5 Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Naphthyl-(CH₂)_m-B- oder Naphthyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der
Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, B, m und n
10 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryl-(CH₂)_m-A- oder Heteroaryl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 eine Heteroaryl-(CH₂)_m-B- oder Heteroaryl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C₁₋₆-Alkyl-A- oder C₁₋₆-Alkyl-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei
25 B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine R²¹-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der R²¹, A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰
30 bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

- 11 -

eine Naphthyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

5 eine durch eine Gruppe R_b substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei R_b wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonyl-Gruppe,

10

eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₆-alkyl)-aminogruppe,

eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁶ substituierte Aminogruppe, in der

15

R¹⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe und

R¹⁶ eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die durch R_a substituiert ist, bedeuten, wobei R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist,

20

eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁷ substituierte Aminogruppe, in der

R¹⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist und

25 R¹⁷ eine C₂₋₆-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Aryloxy-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfanyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Arylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-oxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, Amino-,

30 C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-,

- 12 -

Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

- eine C₃₋₆-Cycloalkylamino- oder *N*-(C₃₋₆-Cycloalkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,
- 5 eine Phenylamino- oder *N*-(Phenyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
- 10 eine Phenyl-C₁₋₆-alkylamino- oder *N*-(Phenyl-C₁₋₆-alkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
- eine Naphthylamino- oder *N*-(Naphthyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,
- 15 eine Naphthyl-C₁₋₆-alkylamino- oder *N*-(Naphthyl-C₁₋₆-alkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,
- eine Heteroaryl-amino- oder *N*-(Heteroaryl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,
- 20 eine Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-homopiperazin-1-yl-Gruppe, oder
- 25 eine C₁₋₆-Alkyloxy-, C₃₋₆-Cycloalkyloxy- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyloxy-Gruppe,
- eine C₁₋₆-Alkylsulfanyl-, C₃₋₆-Cycloalkylsulfanyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkylsulfanyl-Gruppe,
- 30 eine Phenyloxy- oder Phenylsulfanylgruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 13 -

eine Phenyl- C_{1-6} -alkyloxy- oder Phenyl- C_{1-6} -alkylsulfanylgruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Naphthyloxy- oder eine Naphthylsulfanyl-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Naphthyl- C_{1-6} -alkyloxy- oder Naphthyl- C_{1-6} -alkylsulfanyl-Gruppe, in der der
10 Naphthylteil jeweils durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryloxy- oder Heteroarylsulfanyl-Gruppe oder

15 eine Heteroaryl- C_{1-6} -alkyloxy- oder Heteroaryl- C_{1-6} -alkylsulfanyl-Gruppe,

R^3 eine C_{1-8} -Alkylgruppe,

eine durch die Gruppe R_c substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe, wobei

20

R_c eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte C_{5-7}
25 Cycloalkenylgruppe,

eine Arylgruppe oder

eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyridyl-,
30 -Pyridazinyl-, -Pyrimidyl- oder -Pyrazinylgruppe bedeutet, wobei die vorstehend
erwähnten heterocyclischen Reste jeweils durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgrup-

- 14 -

pen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine Trifluormethyl-, Cyan- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppe substituiert sein können,

eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,

5

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe substituierte C₃₋₆-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₈-Alkynylgruppe,

10

eine Arylgruppe oder

eine Aryl-C₂₋₄-alkenylgruppe,

15 und

R⁴ eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

20

eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

25

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₂-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl)-carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyan-thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist;

30

- 15 -

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,

5 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylengruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-
gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen
jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder
10 Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind,
wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoff-
atome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome
enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen be-
finden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an
15 Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlen-
stoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen be-
finden, die durch zwei Atome getrennt sind,

eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe,
20 die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-
amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen
substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,
25

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen
substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino-
[1,4]diazepan-1-ylgruppe,

30 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte [1,4]Diaze-
pan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

- 16 -

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

- 17 -

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

5 eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-N-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

10 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

15 eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-N-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

20 eine R¹⁹-C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der R¹⁹ durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist und

R¹⁹ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellt,

25 eine R¹⁹-C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist und R¹⁹ durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei R¹⁹ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

30 eine durch den Rest R²⁰ substituierte Aminogruppe, in der

R²⁰ eine Azetidin-3-yl, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe darstellt, wobei die für R²⁰ erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine durch den Rest R^{20} und eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der R^{20} wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für R^{20} erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können,

5

eine R^{19} - C_{3-4} -alkyl-gruppe, in der der C_{3-4} -Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R^{19} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

- 10 eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)aminogruppe substituiert ist,

15

oder eine Azetidin-2-yl- C_{1-2} -alkyl-, Azetidin-3-yl- C_{1-2} -alkyl, Pyrrolidin-2-yl- C_{1-2} -alkyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl- C_{1-2} -alkyl-, Piperidin-2-yl- C_{1-2} -alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl- C_{1-2} -alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl- C_{1-2} -alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können,

20

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_h ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C_{1-3} -Alkyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe darstellt,

30

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinoliny- oder Isochinolinygruppe zu verstehen ist,

- 5 oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinoliny- oder Isochinolinygruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome
10 ersetzt sind,

oder eine 1,2-Dihydro-2-oxo-pyridinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridinyl-, 2,3-Dihydro-3-oxo-pyridazinyl-, 1,2,3,6-Tetrahydro-3,6-dioxo-pyridazinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrimidinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-pyrimidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-pyrimidinyl-, 1,2-
15 Dihydro-2-oxo-pyrazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-pyrazinyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-indolyl-, 2,3-Dihydrobenzofuranyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-1*H*-benzimidazolyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-benzoxazolyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinoliny-, 1,4-Dihydro-4-oxo-chinoliny-, 1,2-Dihydro-1-oxo-isochinoliny-, 1,4-Dihydro-4-oxo-cinnoliny-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinazoliny-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazoliny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-
20 dioxo-chinazoliny-, 1,2-Dihydro-2-oxochinoxaliny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-chinoxaliny-, 1,2-Dihydro-1-oxo-phthalazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dioxo-phthalazinyl-, Chromanyl-, Cumarinyl-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxiny- oder 3,4-Dihydro-3-oxo-2*H*-benzo[1,4]oxazinyl-Gruppe zu verstehen ist,

- 25 wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert sein können, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinygruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

30 sowie die am Ringstickstoffatom in 3-Stellung oder in 9-Stellung des Hypoxanthingerüsts N-oxidierten oder methylierten oder ethylierten Derivate,

sowie die Derivate, in denen die 6-Oxogruppe des Hypoxanthingerüsts durch eine Thioxogruppe ersetzt ist,

5 mit der Maßgabe, daß die Verbindungen

8-(Piperidin-4-ylmethyl)-7-(4-fluorbenzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on und

8-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethyl)-7-(4-fluorbenzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10

ausgeschlossen sind,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

15

Verbindungen, die eine in-vivo abspaltbare Gruppe enthalten, sind Prodrugs der entsprechenden Verbindungen, bei denen diese in-vivo abspaltbare Gruppe abgespalten ist.

20 Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein,

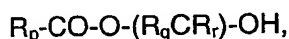
desweiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert
25 sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

30 Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein

- 21 -

C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyloxy-carbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel

15



in dem

20

R_p eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₈-Alkyloxy-, C₅₋₇-Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl- C₁₋₃-alkylgruppe,

R_q ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

25

R_r ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

30

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylamino-carbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylamino-carbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-carbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich
5 oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkyloxy-carbonyl- oder C₁₋₁₆-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder
10 teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxy-carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycar-bonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxy-carbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxy-carbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Tri-
15 chlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbo-nyloxy-, tert.-Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcar-bonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecyl-carbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkyloxycarbonyl-gruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxy-carbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch
20 C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substitu-enten gleich oder verschieden sein können, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkyloxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyloxy-C₂₋₄-alkyloxycarbonyl-, R_p-CO-O-(R_qCR_r)-O-CO-, C₁₋₆-Alkyl-CO-NH-(R_sCR_t)-O-CO- oder C₁₋₆-Alkyl-CO-O-(R_sCR_t)-(R_sCR_t)-
25 O-CO-Gruppe, in denen R_p bis R_r wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R_s und R_t, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C₁₋₃-Alkylgruppen darstellen,

30 zu verstehen.

- 23 -

Desweiteren schließen die in den vor- und nachstehenden Definitionen erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkyloxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, soweit nichts Anderes erwähnt wurde, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

5

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe betrifft diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 , R^2 und R^3 wie vorstehend erwähnt definiert sind und

10

R^4 eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

15

eine Piperidin-3-yl- oder Piperidin-4-ylgruppe,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

20

eine Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

25

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

oder eine N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-ethylamino-Gruppe bedeutet,

30

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

- 24 -

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R¹ ein Wasserstoffatom,

5 eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine C₃₋₆-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₄-Alkynylgruppe,

10

eine C₃₋₆-Cycloalkylmethyl-Gruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist,
wobei

15

R¹⁰ ein Wasserstoffatom, ein Fluor- Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl- oder Trifluormethyl-Gruppe,

20

eine Cyan-, Aminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- oder Methylsulfonyl-
Gruppe,

eine Amino-, Acetylamino- oder Methylsulfonylamino-Gruppe,

25

eine Hydroxy-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-,
Carboxymethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Ethyloxycarbonylmethoxy-,
Aminocarbonylmethoxy-, Methylaminocarbonylmethoxy-, Ethylamino-
carbonylmethoxy- oder Dimethylaminocarbonylmethoxy-Gruppe und

30

R¹¹ ein Wasserstoffatom, ein Fluor- oder Chloratom,

oder eine Methyl- oder Methoxy-Gruppe bedeuten,

eine Naphthylmethylgruppe, in der der Naphthylteil durch R^{10} und R^{11} substituiert ist, wobei R^{10} und R^{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 5 eine Heteroarylmethyl-Gruppe, wobei unter dem Begriff

Heteroaryl eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl- oder Chinazolinylgruppe zu verstehen ist und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R^{10} und R^{11} substituiert sind, wobei R^{10} und R^{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} und R^{11} substituiert ist, wobei R^{10} und R^{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 15 eine Furanylcabonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,

oder eine 2-Oxo-propyl- oder Cyclohexylcarbonylmethylgruppe,

- 20 R^2 ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-6} -Alkylgruppe,

eine C_{3-6} -Alkenylgruppe,

25

eine C_{3-4} -Alkynylgruppe,

eine C_{3-6} -Cycloalkyl- oder C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-Gruppe,

- 30 - eine Phenylgruppe, die durch R^{10} und R^{11} substituiert ist, wobei R^{10} und R^{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 26 -

eine Phenyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl-C₂₋₃-alkenyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe,

eine Furanyl-C₁₋₃-alkyl-, Thienyl-C₁₋₃-alkyl- oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

eine Cyanogruppe,

eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminogruppe,

eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁶ substituierte Aminogruppe, in der

R¹⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe und

R¹⁶ eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine Cyan-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁷ substituierte Aminogruppe, in der

R¹⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist und

R¹⁷ eine geradkettige C₂₋₄-Alkylgruppe, die jeweils endständig durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, Ethyloxycarbonyl-

- 27 -

amino-, Phenylcarbonylamino-, Methylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Hydroxy-, Methoxy-, Phenyloxy-, Methylsulfanyl- oder Phenylsulfanyl-Gruppe substituiert ist, bedeutet,

- 5 eine Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-Methylpiperazin-1-yl-Gruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkylamino- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino-Gruppe,

- 10 eine Phenylaminogruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 15 eine Naphthylmethylaminogruppe,

eine Heteroaryl-C₁₋₂-alkylaminogruppe, wobei der Begriff Heteroaryl wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

- 20 eine Methylsulfanyl-, Benzylsulfanyl- oder (2-Phenylethyl)sulfanyl-gruppe,

R³ eine C₄₋₆-Alkenylgruppe,

- eine C₃₋₄-Alkenylgruppe, die durch ein Fluor- Chlor- oder Bromatom oder eine
25 Trifluormethylgruppe substituiert ist,

eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine durch die Gruppe R_c substituierte Methylgruppe, wobei

30

R_c eine 1-Cyclopenten-1-yl-oder 1-Cyclohexen-1-yl-Gruppe,

- 28 -

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan-, Methoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

5 eine Phenylgruppe, die durch zwei Fluoratome substituiert ist,

eine Naphthylgruppe oder

eine Furanyl-, Thienyl-, oder Pyridylgruppe bedeutet,

10

und

R⁴ eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

15

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

20

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, oder

eine N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-ethylamino-Gruppe
25 bedeuten,

wobei soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyllgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

30 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

- 29 -

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- 5 R^1 ein Wasserstoffatom,
eine Methyl-, Benzyl- oder 2-Phenylethylgruppe,
eine Naphthylmethyl- oder Methoxynaphthylmethylgruppe oder
10 eine Phenylcarbonylmethylgruppe,
 R^2 ein Wasserstoffatom,
eine Methyl- oder 2-Phenylethylgruppe,
15 eine Phenylcarbonylmethyl-Gruppe,
eine Cyanogruppe,
20 eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Isopropylamino-, Cyclohexylamino- oder (Cyclohexylmethyl)amino-Gruppe,
eine Benzylamino-, Fluorbenzylamino- oder (2-Phenylethyl)amino-Gruppe oder
25 eine Piperidin-1-ylgruppe,
 R^3 eine Benzyl- oder 3-Methyl-but-2-en-1-yl-Gruppe
und
30 R^4 eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

- 30 -

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,

insbesondere jedoch die Verbindungen

- 5 (1) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (2) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-(4-fluor-benzylamino)-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 10 (3) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenylethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (4) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-isopropylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 15 (5) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methylamino-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 20 (6) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-cyclohexylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (7) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-[(cyclohexylmethyl)amino]-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 25 (8) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(piperidin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (9) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-dimethylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 30 (10) 2-Amino-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,

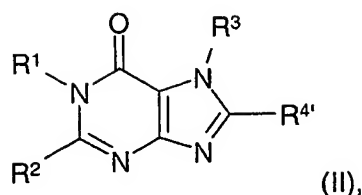
- 31 -

- (11) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-
1,7-dihydro-purin-6-on,
- 5 (12) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (13) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-2-(2-phenyl-
ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 10 (14) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (15) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-
purin-6-on ,
- 15 (16) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(naphthalin-
1-yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (17) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(naphthalin-1-
yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on und
- 20 (18) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(4-methoxy-
naphthalin-1-yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren
25 Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich herstellen durch Entschüt-
zung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 32 -



in der R¹, R² und R³ wie eingangs erwähnt definiert sind und
R^{4'} eine der eingangs für R⁴ erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino-
5 oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe
durch eine Schutzgruppe substituiert ist, gegebenenfalls gefolgt von einer nach-
träglichen Alkylierung der Imino-, Amino- bzw. C₁₋₃-Alkylaminogruppe.

Die Freisetzung einer Aminogruppe aus einer geschützten Vorstufe ist eine
10 Standardreaktion in der synthetischen organischen Chemie. Als Schutzgruppen
kommen eine Vielzahl von Gruppen in Frage. Eine Übersicht über die Chemie der
Schutzgruppen findet sich in Theodora W. Greene und Peter G.M. Wuts, Protective
Groups in Organic Synthesis, Second Edition, 1991, Verlag John Wiley and Sons
sowie in Philip J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, 1994.

15

Als Beispiele für Schutzgruppen seien genannt:

die tert.-Butyloxycarbonylgruppe, die sich durch Behandeln mit einer Säure wie
beispielsweise Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoff in Gegenwart eines
20 Lösungsmittels wie beispielsweise Methylenchlorid, Essigester oder Dioxan bei
Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungs-
mittels abspalten lässt,

25 die 2.2.2-Trichlorethoxycarbonylgruppe, die sich abspalten lässt durch Behandeln
mit Metallen wie beispielsweise Zink oder Cadmium in einem Lösungsmittel wie
Essigsäure oder einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und einer schwachen
wässrigen Säure bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des
verwendeten Lösungsmittels und

die Carbobenzyloxycarbonylgruppe, die sich beispielsweise abspalten lässt durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie beispielsweise Palladium-Kohle und einem Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole, Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Gemische dieser Lösungsmittel bei Temperaturen
5 zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, durch Behandeln mit Bortribromid in Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -20°C und Raumtemperatur, oder durch Behandeln mit Aluminiumchlorid/Anisol bei Temperaturen zwischen 0°C und Raumtemperatur.

- 10 Die gegebenenfalls nachträgliche Einführung eines C₁₋₃-Alkylrests kann mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung erfolgen.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol,
15 Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei
20 Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B.
25 bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.
30

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

5

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

10
15

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

25
30

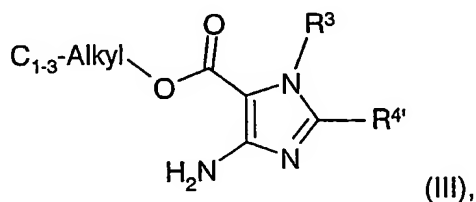
- 35 -

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasser-
 5 stoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend
 10 in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht:

15 Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II lassen sich nach allgemein bekannten Methoden und nach den beispielsweise in den Beispielen I bis XIV beschriebenen Verfahren herstellen.

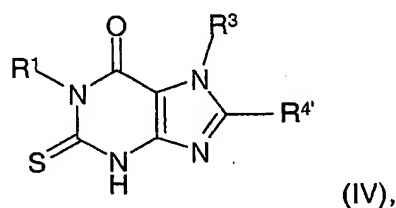
20 So lassen sich Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen R^1 , R^3 und $R^{4'}$ wie vorstehend erwähnt definiert sind und R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet, beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindungen der Formel



25 mit einem Formimido- C_{1-3} -alkylester, gegebenenfalls gefolgt von einer Alkylierung am N-1 mit einem geeigneten Alkylierungsmittel herstellen.

Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen R^1 , R^3 und $R^{4'}$ wie vorstehend erwähnt definiert sind und R^2 eine Alkylsulfanyl-, eine Alkenylsulfanyl- oder Alkiny-

sulfanylgruppe bedeutet, lassen sich beispielsweise erhalten durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel III mit einem geeigneten Isothiocyanat und anschliessender Cyclisierung zu Verbindungen der allgemeinen Formel



5

gefolgt von einer Alkylierung des Schwefelatoms.

10 Wird ein Acylsenföl eingesetzt, wie beispielsweise Ethoxycarbonylisothiocyanat, erhält man zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in denen R¹ ein Wasserstoffatom darstellt, die sich durch nachfolgende Alkylierung am Schwefelatom und an N-1 in die gewünschten Verbindungen überführen lassen.

15 Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen R¹, R³ und R⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind und R² eine Alkylsulfanylgruppe bedeutet, lassen sich oxidieren zu Verbindungen der Formel II', in denen R^{2'} eine Alkylsulfinyl- oder eine Alkylsulfonylgruppe darstellt.

20 Die vorstehend erwähnten Verbindungen der allgemeinen Formel II' stellen Ausgangsmaterialien zur Herstellungen der folgenden Verbindungen der Formel II dar.

Umsetzung mit Alkoholen und Phenolen ergibt Verbindungen, in denen der Rest R² über ein Sauerstoffatom mit dem Purinsystem verbunden ist,

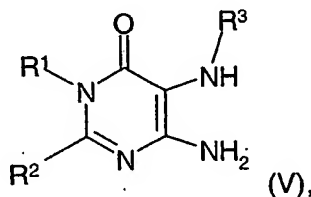
25 Umsetzung mit Thiolen und Thiophenolen führt zu Verbindungen, in denen R² über ein Schwefelatom mit dem Purinsystem verbunden ist,

- 37 -

Umsetzung mit Aminen führt zu Verbindungen, in denen R^2 über ein Stickstoffatom an das Purinsystem gebunden ist und

5 Umsetzung mit metallorganischen Verbindungen wie beispielsweise Grignard-Reagentien, Alkyl- oder Aryl-Lithiumverbindungen oder Umsetzung mit CH-aciden-Verbindungen wie beispielsweise Ester, Nitrile oder Ketonen führt zu Verbindungen, in denen R^2 über ein Kohlenstoffatom mit dem Purinsystem verbunden ist.

10 Eine weitere Methode, Verbindungen der allgemeinen Formel II zu erhalten, besteht beispielsweise darin, Verbindungen der allgemeinen Formel



15 in der R^1 , R^2 und R^3 wie vorstehend erwähnt definiert sind, in Verbindungen der allgemeinen Formel II umzuwandeln.

20 Beispielsweise erfolgt die Umwandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel V zu Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen der Rest R^4 über ein Stickstoffatom an das Purinsystem gebunden ist, durch Umsetzung mit einem Ameisensäureorthoester, nachfolgender Bromierung des so erhaltenen Purins an C-8 und anschließender Umsetzung mit einem entsprechenden Amin.

25 Beispielsweise erfolgt die Umwandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel V zu Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen der Rest R^4 über ein C-Atom an das C-8-Atom des Purins gebunden ist, durch Umsetzung mit einem reaktiven Derivat einer Carbonsäure R^4 -COOH, wobei R^4 wie oben erwähnt definiert ist, und anschließender Cyclisierung.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

5

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

15

Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

20

50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zupipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubiliertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität)

30

wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC_{50} Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden.

- 5 Die erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

| Verbindung (Beispiel-Nr.) | DPP IV-Hemmung IC_{50} (nM) |
|------------------------------|----------------------------------|
| 1 | 11 |
| 1(1) | 24 |
| 1(2) | 42 |
| 1(3) | 110 |
| 1(4) | 58 |
| 1(5) | 134 |
| 1(6) | 48 |
| 1(7) | 434 |
| 1(8) | 213 |
| 1(9) | 61 |
| 1(11) | 54 |
| 1(12) | 18 |
| 1(13) | 152 |
| 1(14) | 158 |
| 1(15) | 58 |
| 1(22) | 48 |
| 1(23) | 157 |
| 1(24) | 113 |
| 1(25) | 275 |
| 1(26) | 40 |
| 1(27) | 19 |
| 1(28) | 57 |

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 30 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1 an Ratten keine toxischen Nebenwirkungen oder Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

5

Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, diabetische Komplikationen (wie z.B. Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathien), metabolische Azidose oder Ketose, reaktiver Hypoglykämie, Insulinresistenz, Metabolischem Syndrom, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen der Atemwege einsetzbar. Ebenso sind sie

30

zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen wie z.B. Reizdarmsyndrom (IBS), Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa ebenso wie bei Pankreatitis geeignet. Des weiteren wird erwartet, daß sie bei jeglicher Art von Ver-
letzung oder Beeinträchtigung im Gastrointestinaltrakt eingesetzt werden können wie
5 auch z.B. bei Kolitiden und Enteriden. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem poly-
10 zystischen Ovarialsyndrom steht. Auf der anderen Seite sind diese Substanzen geeignet, die Motilität der Spermien zu beeinflussen und sind damit als Kontrazeptiva zur Verwendung beim Mann einsetzbar. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen, sowie bei allen Indikationen sinnvoll eingesetzt werden
15 können, bei denen Wachstumshormon verwendet werden kann. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auf Grund ihrer Hemmwirkung gegen DPP IV auch geeignet zur Behandlung von verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie z.B. rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Thyreoditiden und Basedow'scher Krankheit etc.. Darüberhinaus können sie eingesetzt werden bei viralen Erkrankungen wie
20 auch z.B. bei HIV Infektionen, zur Stimulation der Blutbildung, bei benigner Prostatahyperplasie, bei Gingivitiden, sowie zur Behandlung von neuronalen Defekten und neurdegenerativen Erkrankungen wie z.B. Morbus Alzheimer. Beschriebene Verbindungen sind ebenso zu verwenden zur Therapie von Tumoren, insbesondere zur Veränderung der Tumordinvasion wie auch Metastatisierung, Beispiele hier sind die
25 Anwendung bei T-Zell Lymphomen, akuter lymphoblastischer Leukämie, zellbasierende Schilddrüsenkarzinome, Basalzellkarzinome oder Brustkarzinome. Weitere Indikationen sind Schlaganfall, Ischämien verschiedenster Genese, Morbus Parkinson und Migräne. Darüberhinaus sind weitere Indikationsgebiete follikuläre und epidermale Hyperkeratosen, erhöhte Keratinozytenproliferation, Psoriasis, Enzepha-
30 lomyelitiden, Glomerulonephritiden, Lipodystrophien, sowie psychosomatische, depressive und neuropsychiatrische Erkrankungen verschiedenster Genese.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. Gl 262570) und -Antagonisten, PPAR-gamma/alpha Modulatoren (z.B. KRP 297), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), andere DPPIV Inhibitoren, alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, PPAR-alpha agonisten, PPAR-delta agonisten, ACAT Inhibitoren (z.B. Avasimibe) oder Cholesterolresorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, Hemmstoffe des ilealen Gallensäuretransportes, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin, Dexfenfluramin, Axokine, Antagonisten des Cannabinoid1 Rezeptors, MCH-1 Rezeptorantagonisten, MC4 Rezeptor Agonisten, NPY5 oder NPY2 Antagonisten oder β_3 -Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677 ebenso wie Agonisten des 5HT2c Rezeptors.

25

Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. All Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika, β -Blocker, Ca-Antagonisten und anderen oder Kombinationen daraus geeignet.

30 Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x

- 43 -

täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, 5 Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

10

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

5 5-Amino-3-benzyl-2-(3-tert.-butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

50 g (0.199 Mol) N-Benzyl-N'-cyano-O-phenyl-isoharnstoff und 40.056 g (0.2 Mol) 3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin werden in 50 ml Dimethylformamid (DMF) 4 Stunden auf 80°C erwärmt. Nach Stehen über Nacht werden 250 ml Essigester
10 zugegeben, der Niederschlag abgesaugt, mit Essigester und Ether gewaschen und getrocknet. Aus der Mutterlauge erhält man nach Einengen und Behandeln des Rückstands mit Essigester und Ether weiteres Produkt. Gesamtausbeute: 48,0 g (67,5% d.Th.) N-Benzyl-N'-cyano-(3-tert.-butyloxy-carbonylamino-piperidin)-1-carboxamidin.

15 R_f-Wert: 0.56 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 40:1)

10.008 g (28 mMol) dieser Substanz werden in 15 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 4.256 g (30.8 mMol) Kaliumcarbonat wird der Ansatz drei Minuten mit Ultraschall behandelt, dann werden 3.416 ml (30.8 mMol) Bromessigsäureethylester auf einmal
20 zugegeben und der Ansatz 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei zur besseren Rührbarkeit nach 8 Stunden weitere 10 ml DMF zugegeben wurden. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verrührt, es wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Harz wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 3:1 bis 9:1)
25 Man erhält 5.4 g (43.5 % d.Th.) N-Benzyl-N'-cyano-N-ethoxycarbonylmethyl-(3-tert.-butyloxy-carbonylamino-piperidin)-1-carboxamidin.

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

5.1 g (11.498 mMol) dieser Verbindung werden portionsweise zu einer Lösung von
30 0.785 g (11.536 mMol) Natriummethanolat in 25 ml Ethanol gegeben. Der Ansatz wird 40 Minuten bei 60°C gerührt, dann mit 50 ml Ethanol und 10 ml Wasser versetzt und abgekühlt. Der Niederschlag wird abgesaugt und in Methylenchlorid gelöst. Nach

- 45 -

Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 4.8 g (94.1 % d.Th.) der Titelverbindung.

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

5 Analog Beispiel I wurde erhalten:

(1) 5-Amino-3-(3-methyl-but-2-enyl)-2-(3-tert.-butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

hergestellt aus Diphenyl-N-cyancarbonimidat, Glycinethylester, (3-tert.-Butyloxy-carbonylamino)-piperidin und 3-Methyl-but-2-en-1-yl-bromid.

R_f-Wert: 0.1-0.2 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:1)

Beispiel II

15 [1-(7-Benzyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]carbaminsäure-tert.-butylester

360 mg (0.812 mMol) 5-Amino-3-benzyl-2-(3-tert.-butyloxy-carbonylamino-piperidin-1-yl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester und 131.472 (1.2 mMol) Ethylformidat Hydrochlorid werden in 1.3 g Phenol vorgelegt. Eine Lösung von 141.667 mg (2mMol) Natriumethylat in 2 ml Tetrahydrofuran (THF) wird unter Rühren zugetropft, das THF verdampft und der Ansatz 2 Stunden bei 150°C gehalten. Das braune Reaktionsgemisch wird über eine Kieselgelsäule gereinigt. Man erhält 50 mg (15.7 % d.Th.) der Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 208°C.

25 R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

Beispiel III

30 [1-(7-Benzyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]carbaminsäure-tert.-butylester

Zu einer Lösung von 42 mg (0.099 mMol) der Verbindung von Beispiel II in 0.3 ml DMF werden 19 mg (0.138 mMol) Kaliumcarbonat und anschliessend 16 mg (0.113

mMol) Methyljodid gegeben. Es wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Wasser verrieben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und mit Aktivkohle und Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen erhält man 29 mg (66.8 % d.Th.) der Titelverbindung.

5 R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

Analog Beispiel III wurde erhalten:

(1) [1-(7-Benzyl-1-{2-oxo-2-phenyl-ethyl}-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

10 hergestellt aus Beispiel II und Phenacylbromid.

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

Beispiel IV

15 [1-(7-Benzyl-2-methylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

In eine Lösung von 10.8 g (24.345 mMol) der Verbindung von Beispiel I in 45 ml THF werden 3.186 ml (27 mMol) Ethyloxycarbonylthiocyanat zugetropft. Der Ansatz wird eine Stunde zum Sieden erhitzt, eingedampft und der Rückstand durch
20 Behandeln mit Diisopropylether zur Kristallisation gebracht.

Man erhält 13.5 g (96.5 % d.Th.) 3-Benzyl-2-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-5-(N'-ethyloxycarbonyl-thioureido)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester.

25 13 g (22.620 mMol) dieser Verbindung werden in 21 ml n-Butanol vorgelegt. Nach Zugabe von 2.536 (22.6 mMol) Kalium-tert.-butylat wird 45 Minuten bei 100°C gerührt, wobei ein Niederschlag ausfällt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wird mit Ether versetzt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 10.6 g (94.7 % d.Th.) [1-(7-Benzyl-2-mercapto-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-

30 carbaminsäure-tert.-butylester-Kalium-Salz:

- 47 -

10.5 g (21.225 mMol) dieser Verbindung werden in 25 ml Wasser suspendiert, und es wird Ethanol bis zur Lösung zugegeben. Nach Zugabe von 2.135 ml (21.515 mMol) Dimethylsulfat 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 8.8 g (88.1 % d.Th.) der Titelverbindung.

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Analog Beispiel IV wurden erhalten:

- 10 (1) [1-(7-Benzyl-2-benzylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung I, Ethyloxycarbonylisothiocyanat und Benzylbromid.

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether = 2:1)

- 15 (2) [1-(7-Allyl-2-methylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung I.1, Ethyloxycarbonylisothiocyanat und Methyljodid.

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

- 20 (3) [1-(7-Benzyl-2-[2-phenylethyl]sulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung I, Ethyloxycarbonylisothiocyanat und 2-Phenylethylbromid.

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 2:1)

25

Beispiel V

[1-(7-Benzyl-1-methyl-2-methylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester

- 30 Eine Suspension von 2.5 g (5.312 mMol) der Verbindung IV in 15 ml DMF wird mit 645.15 mg (5.75mMol) Kalium-tert.-Butylat versetzt. Zur entstehenden Lösung werden 922.605 mg (6.5 mMol) Methyljodid gegeben und das Gemisch über Nacht

bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser zugegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 2 g (77.7 % d.Th.) der Titelverbindung.

5 R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Analog Beispiel V wurden erhalten:

(1) [1-(7-Benzyl-2-methylsulfanyl-1-phenacyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-
10 piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester
hergestellt aus Verbindung IV und Phenacylbromid.

R_f -Wert: 0.7 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 40:1)

(2) [1-(1-methyl-7-(3-methyl-butenyl)-2-methylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-
15 1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester
hergestellt aus Verbindung IV.1 und Methyljodid.

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(3) [1-(1-Benzyl-7-benzyl-2-methylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-
20 piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester
hergestellt aus Verbindung IV und Benzylbromid.

R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

(4) [1-(7-Benzyl-2-methylsulfanyl-1-(2-phenylethyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-
25 piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester
hergestellt aus Verbindung IV und 2-Phenylethylbromid.

R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

(5) [1-(7-Benzyl-2-benzylsulfanyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-
30 piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester
aus Verbindung IV.1 und Methyljodid.

hergestellt R_f -Wert: 0.85 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:2)

- 49 -

(6) [1-(7-Benzyl-2-[2-phenylethyl]sulfonyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung IV.3 und Methyljodid.

5 R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:2)

Beispiel VI

10 [1-(7-Benzyl-1-methyl-2-methylsulfinyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester und [1-(7-Benzyl-1-methyl-2-methylsulfonyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

Eine Lösung von 250 mg (0.516 mMol) der Verbindung V in 5 ml Dichlormethan und 0.5 ml Methanol wird unter Rühren und Eiskühlung mit 120.789 mg (0.7 mMol) m-Chlor-perbenzoesäure versetzt. Nach 30 Minuten wird das Eisbad entfernt und über
15 Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 50 ml Methylenchlorid zugegeben und mit 10-%-iger Sodalösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 220 mg der beiden
Titelverbindungen im Verhältnis 45 : 55.

R_f-Wert: 0.1 (Sulfoxid) und 0.8 (Sulfon) (Kieselgel, Essigester)

20

Analog Beispiel VI wurden erhalten:

(1) [1-Methyl-7-(3-methyl-but-2-enyl)-2-methylsulfinyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester und [1-methyl-7-(3-methyl-but-2-enyl)-2-methylsulfonyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]-piperidin-3-yl]-
25 carbaminsäure.tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung V.2 und m-Chlor-perbenzoesäure. Das nach einer Reaktionszeit von 80 Minuten erhaltene Produkt stellt das Sulfoxid dar, das max.10% Sulfon enthält.

30 R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

(2) [1-(7-Benzyl-2-methansulfonyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung V. R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 517 [M+H]^+$

5

Beispiel VII

[1-(7-Benzyl-2-benzylamino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

10 258.312 mg des in Beispiel VI erhaltenen Gemisches und 214.313 mg Benzylamin werden 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit 20 ml Diisopropylether verrieben, der Niederschlag abgesaugt, in wenig Methylenchlorid gelöst und mit Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 250 mg der Titelverbindung. R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester)

15

Analog Beispiel VII wurden die folgenden Verbindungen dargestellt:

(1) [1-(7-Benzyl-2-[4-fluor-benzyl]amino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

20 hergestellt aus Beispiel VI und 4-Fluor-benzylamin
 R_f -Wert: 0.49 (Kieselgel, Essigester)

(2) [1-(7-Benzyl-1-methyl-2-(2-phenylethyl)amino-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

25 hergestellt aus Beispiel VI und (2-(2-Phenylethyl)amin.
 R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Essigester)

(3) [1-(7-Benzyl-2-isopropylamino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

30 hergestellt aus Beispiel VI und Isopropylamin.
 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(4) [1-(7-Benzyl-1-methyl-2-methylamino-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Methylamingas.

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 19:1)

5

(5) [1-(7-Benzyl-2-cyclohexylamino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Cyclohexylamin

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

10

(6) [1-(7-Benzyl-2-cyclohexylmethylamino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Cyclohexylmethylamin.

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Essigester)

15

(7) [1-(7-Benzyl-1-methyl-2-piperidino-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Piperidin.

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

20

(8) [1-(7-Benzyl-2-dimethylamino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Dimethylamin

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

25

(9) [1-(2-Amino-7-benzyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Ammoniak-Gas.

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

30

(10) [1-(2-Benzylamino-1-methyl-7-[3-methylbut-2-enyl]-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidino-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI.1 und Benzylamin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Essigester)

Beispiel VIII

5

[1-(7-Benzyl-1-methyl-2-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-
carbaminsäure-tert.-butylester

Eine Lösung von 258.32 mg von Beispiel VI in 3 ml THF wird mit 0.2 ml einer 3-molaren Lösung von Methylmagnesiumbromid in Ether versetzt und das Gemisch 48
10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 50 ml Ether zugegeben und mit Wasser bei pH 4 ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Produkt wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt. Man erhält 55 mg der Titelverbindung.

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

15

Analog Beispiel VIII wurde erhalten:

(1) [1-(1-methyl-7-[3-methyl-but-2-enyl]-2-[2-phenylethyl]-6-oxo-6,7-dihydro-1H-
purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI.1 und (2-Phenylethyl)magnesiumbromid.

20 R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Beispiel IX

{1-[7-Benzyl-1-methyl-6-oxo-2-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]-
25 piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

Zu einer Lösung aus 0.63 ml n-Butyllithium (1.6 M in n-Hexan) und 119 mg Diisopropylamin in 2 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung aus 132 mg Acetophenon in 1 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach 15 Minuten wird eine Lösung aus 500 mg [1-(7-Benzyl-2-methansulfonyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-
30 piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester in 2 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wird das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Da laut Dünnschichtchromatogramm noch Ausgangs-

- 53 -

material vorhanden ist, werden nochmals 0.94 ml n-Butyllithium (1.6 M in n-Hexan) zugegeben. Nach weiteren 24 Stunden wird die Reaktionslösung mit 50 ml Wasser verdünnt, mit 2 N Salzsäure auf pH 6 eingestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid als Laufmittel gereinigt. Man erhält 54 mg der Titelverbindung.

R_f -Wert: 0.55 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 557$ [M+H]⁺

10

Beispiel X

[1-(7-Benzyl-2-cyano-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

15 Zu 258 mg [1-(7-Benzyl-2-methansulfonyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester in 1 ml Methylenchlorid werden 268 mg Tetrabutylammoniumcyanid gegeben und das Reaktionsgemisch wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (97:3 auf 90:1) als Laufmittel chromatographiert. Das auf
20 diese Weise erhaltene Produkt wird aus Diisopropylether kristallisiert.
Man erhält 126 mg der Titelverbindung.

R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 464$ [M+H]⁺

25 Beispiel XI

{1-[1-Benzyl-2-methyl-7-(3-methyl-but-2-enyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert.-butylester

Ein Gemisch aus 105 mg {1-[5-Methyl-1-(3-methyl-but-2-enyl)-7-oxo-1,7-dihydroimidazo[4,5-d][1,3]oxazin-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert.-butylester und 40 μ l Benzylamin in 1.5 ml Methylenchlorid wird zwei Tage bei 40°C gerührt. Dann werden 57 μ l Triethylamin und 37 μ l Phosphoroxychlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch wird weitere sechs Stunden

30

- 54 -

bei 40°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit wässriger Kaliumcarbonatlösung versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (1:0
5 auf 20:1) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 30 mg der Titelverbindung.
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 507 [M+H]⁺

Analog Beispiel XI werden folgende Verbindungen erhalten:

- 10 (1) (1-{1-[(Naphthalin-1-yl)methyl]-2-methyl-7-(3-methyl-but-2-enyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl}-piperidin-3-yl)-carbaminsäure-tert.-butylester
hergestellt aus Beispiel XII und 1-Aminomethyl-naphthalin.
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 557 [M+H]⁺

15 Beispiel XII

{1-[5-Methyl-1-(3-methyl-but-2-enyl)-7-oxo-1,7-dihydro-imidazo[4,5-d][1,3]oxazin-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert.-butylester

- Ein Gemisch aus 1.0 g 5-Acetylamino-2-(3-tert.-butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester, 566 mg Triphenylphosphin und 0.97 ml Triethylamin in 16 ml Toluol wird auf 80°C erhitzt und mit einer
20 Lösung aus 702 mg 1,2-Dibromtetrachlorethan in 8 ml Toluol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden bei 80°C gerührt, anschließend wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Toluol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum
25 eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 804 mg der Titelverbindung.
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 418 [M+H]⁺

- Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wird aus Beispiel XIII.1 folgende
30 Verbindung erhalten:

(1) 2-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-5-isocyano-3-(3-methyl-but-2-enyl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 432 [M+H]⁺

Beispiel XIII

- 5 5-Acetylamino-2-(3-tert.-butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

hergestellt aus Beispiel I.1 durch Umsetzung mit Acetylchlorid in Gegenwart von Pyridin in Methylenchlorid.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 464 [M+H]⁺

10

Analog Beispiel XIII wird folgende Verbindung erhalten:

- (1) 2-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-5-formylamino-3-(3-methyl-but-2-enyl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

- 15 hergestellt aus Beispiel I.1 durch Umsetzung mit Ameisensäure und Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin in Methylenchlorid.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 450 [M+H]⁺

Beispiel XIV

20

- (1-{1-[(Naphthalin-1-yl)methyl]-7-(3-methyl-but-2-enyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl}-piperidin-3-yl)-carbaminsäure-tert.-butylester

Zu 295 mg 2-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-5-isocyano-3-(3-methyl-but-2-enyl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester in 7 ml Toluol werden 210 mg 1-

- 25 Aminomethyl-naphthalin und 30 mg Kuper(I)oxid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zehn Stunden bei 120°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird es mit Essigester verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit
30 Methylenchlorid/Methanol (1:0 auf 10:1) als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 306 mg der Titelverbindung, die mit 5-Amino-2-(3-tert.-butoxycarbonylamino-

- 56 -

piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester verunreinigt ist.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 543 [M+H]⁺

5 Analog Beispiel XIV wird folgende Verbindung erhalten:

(1) (1-{1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-7-(3-methyl-but-2-enyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl}-piperidin-3-yl)-carbaminsäure-tert.-butylester
hergestellt aus Beispiel XII.1 und 1-Aminomethyl-4-methoxy-naphthalin.

10 R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:9)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 573 [M+H]⁺

Beispiele zur Herstellung der Endprodukte

15

Beispiel 1

8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on

Eine Lösung von 200 mg von Beispiel VII in 2 ml Dichlormethan wird unter Rühren
20 und Eiskühlung mit 3 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 30 Minuten wird das Eisbad entfernt und 2 Stunden weitergerührt. Das Lösungsmittel wird bei niedriger Temperatur verdampft, der Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhält 150 mg (73.1 % d.Th.) des Trifluoracetats der Titelverbindung.

25 R_f-Wert: 0.45 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-d₆):

1.5 (m,2H), 1,7 (m,1H), 1.95 (m,1H), 2.8 (m,1H), 3.0 (m,1H), 3.15 (d,1H), 3.4 (s+m,4H), 3.5(d,1H), 4.55 (d,2H), 5.35(s,2H), 7.1-7.5 (m,12H), 8.0 (s,3H), 8.1-8.3 (m,1H)

30

Analog Beispiel 1 wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-(4-fluor-benzylamino)-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.1 und Trifluoressigsäure

R_F-Wert: 0.69 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

5

(2) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenylethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.2 und Trifluoressigsäure.

R_F-Wert: 0.75 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

10

(3) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-isopropylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.3 und Trifluoressigsäure.

R_F-Wert: 0.68 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

15

(4) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methylamino-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.4 und Trifluoressigsäure.

R_F-Wert: 0.26 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

20

(5) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-cyclohexylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.5 und Trifluoressigsäure.

R_F-Wert: 0.65 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

25

(6) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-cyclohexylmethylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.6 und Trifluoressigsäure.

R_F-Wert: 0.69 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

30

(7) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(piperidin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on Hydrochlorid

hergestellt aus Beispiel VII.7 und Chlorwasserstoff in Dioxan.

R_F-Wert: 0.3-0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

- 5 (8) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-dimethylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.8 und Trifluoressigsäure.

R_F-Wert: 0.69 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 10 (9) 2-Amino-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.9 und Trifluoressigsäure.

R_F-Wert: 0.2 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

- 15 (10) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.10 und Trifluoressigsäure.

R_F-Wert: 0.55 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

- 20 (11) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VIII und Trifluoressigsäure.

R_F-Wert: 0.6 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

- 25 (12) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VIII.1 und Trifluoressigsäure.

R_F-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

- 30 (13) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Hydrochlorid

hergestellt aus Beispiel III und Chlorwasserstoff in Dioxan.

R_F-Wert: 0.2-0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

- (14) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-6-on
Hydrochlorid
hergestellt aus Beispiel IV und Chlorwasserstoff in Dioxan.
5 R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)
- (15) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-6-on
Trifluoracetat
hergestellt aus Beispiel IV.1 und Trifluoressigsäure.
10 R_f-Wert: 0.5-0.6 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)
- (16) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-
6-on Hydrochlorid
hergestellt aus Beispiel V und Chlorwasserstoff in Dioxan.
15 R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)
- (17) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-
1,7-dihydro-purin-6-on Hydrochlorid
hergestellt aus Beispiel V.1 und Chlorwasserstoff in Dioxan.
20 R_f-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)
- (18) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-benzyl-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-
6-on Hydrochlorid
hergestellt aus Beispiel V.3 und Chlorwasserstoff.
25 R_f-Wert: 0.4-0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)
- (19) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1-(2-phenylethyl)-1,7-
dihydro-purin-6-on Hydrochlorid
hergestellt aus Beispiel V.4 und Chlorwasserstoff.
30 R_f-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(20) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylsulfanyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on

hergestellt aus Beispiel V.5 und Chlorwasserstoff.

R_F-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

5

(21) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-[(2-phenylethyl)sulfanyl]-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on

hergestellt aus Beispiel V.6 und Chlorwasserstoff.

R_F-Wert: 0.55 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

10

(22) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel III.1 und Trifluoressigsäure.

R_F-Wert: 0.65 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

15

(23) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

hergestellt aus Beispiel IX und Trifluoressigsäure.

R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 457 [M+H]⁺

(24) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-cyano-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel X und Trifluoressigsäure.

25 R_F-Wert: 0.50 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 364 [M+H]⁺

(25) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-benzyl-2-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30 hergestellt aus Beispiel XI und Trifluoressigsäure.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 407 [M+H]⁺

(26) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(naphthalin-1-yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

hergestellt aus Beispiel XI.1 und Trifluoressigsäure.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 457 [M+H]⁺

5

(27) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(naphthalin-1-yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

hergestellt aus Beispiel XIV und Trifluoressigsäure.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 443 [M+H]⁺

10

(28) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(4-methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

hergestellt aus Beispiel XIV.1 und Trifluoressigsäure.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 473 [M+H]⁺

15

Analog den vorstehenden Beispielen und anderer literaturbekannter Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

20 (1) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-ethyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(2) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-propyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (3) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-isopropyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(4) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-butyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (5) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-methyl-propyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

- 62 -

(6) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-pentyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(7) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-butyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(8) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-hexyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(9) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-methyl-pentyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(10) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-allyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(11) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(12) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(prop-2-in-1-yl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(13) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-cyclopropylmethyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(14) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-cyclohexylmethyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(15) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-chlorbenzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(16) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-fluorbenzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

- (17) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-methylbenzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on
- (18) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2,4-dimethylbenzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on
- (19) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on
- (20) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on
- (21) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-trifluormethoxy-benzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on
- (22) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-difluormethoxy-benzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on
- (23) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(furan-2-yl-methyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on
- (24) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(thien-2-yl-methyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on
- (25) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-isoxazol-5-yl-methyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on
- (26) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(pyridin-4-yl-methyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on
- (27) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-methyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(28) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (29) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(30) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

10

(31) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-trifluormethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(32) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-difluormethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-
15 2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(33) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(furan-2-yl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (34) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(thien-2-yl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(35) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(pyridin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

25

(36) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-oxopropyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(37) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-cyclohexyl-2-oxo-ethyl)-2-benzylamino-
30 1,7-dihydro-purin-6-on

- (38) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-ethyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (39) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-propyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (40) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-isopropyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (41) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-butyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (42) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-methyl-propyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (43) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-pentyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (44) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-butyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (45) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-hexyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (46) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-methyl-pentyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (47) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-allyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (48) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

- 66 -

- (49) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(prop-2-in-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 5 (50) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-cyclopropylmethyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (51) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-cyclohexylmethyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 10 (52) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-chlorbenzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (53) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-fluorbenzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 15 (54) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-methylbenzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (55) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2,4-dimethylbenzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 20 (56) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 25 (57) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (58) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-trifluormethoxy-benzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 30

- (59) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-difluormethoxy-benzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (60) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(furan-2-yl-methyl)-2-(2-phenylethyl)-7-dihydro-purin-6-on
- 5 (61) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(thien-2-yl-methyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (62) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-isoxazol-5-yl-methyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 10 (63) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(pyridin-4-yl-methyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 15 (64) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-methyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (65) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 20 (66) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (67) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 25 (68) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-trifluormethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 30 (69) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-difluormethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(70) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(furan-2-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (71) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(thien-2-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(72) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(pyridin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10

(73) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-oxo-propyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(74) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-cyclohexyl-2-oxo-ethyl)-2-(2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15

(75) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-ethylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (76) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-propylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(77) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-butylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

25

(78) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-methyl-propylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(79) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(N-ethyl-N-methyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

30

(80) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-diethylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(81) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(N-methyl-N-propyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(82) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(N-butyl-N-methyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(83) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-hydroxyethyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(84) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(85) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-methoxy-ethylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(86) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-methoxy-propylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(87) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[N-methyl-N-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(88) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenoxyethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(89) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-aminoethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(90) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(3-aminopropyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

- 70 -

(91) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-methylamino-ethyl)-amino]-
1,7-dihydro-purin-6-on

5 (92) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(3-dimethylamino-propyl)amino]-
1,7-dihydro-purin-6-on

(93) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-acetylamino-ethyl)amino]-
1,7-dihydro-purin-6-on

10

(94) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-benzoylamino-ethyl)amino]-
1,7-dihydro-purin-6-on

(95) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-ethoxycarbonylamino-
15 ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(96) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-methylsulfanyl-ethyl)amino]-
1,7-dihydro-purin-6-on

20 (97) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenylsulfanyl-ethyl)amino]-
1,7-dihydro-purin-6-on

(98) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-cyan-ethyl)amino]-1,7-
dihydro-purin-6-on

25

(99) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(carboxymethyl)amino]-1,7-
dihydro-purin-6-on

(100) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(ethoxycarbonylmethyl)amino]-
30 1,7-dihydro-purin-6-on

- 71 -

- (101) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(aminocarbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (102) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(ethylaminocarbonylmethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (103) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(dimethylaminocarbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (104) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (105) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (106) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(morpholin-4-ylcarbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (107) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(cyclopentylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (108) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(cyclobutylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (109) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(cyclopropylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (110) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-cyclohexyl-ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (111) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(3-cyclohexyl-propyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

- 72 -

(112) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(cyclobutylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (113) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(cyclopentylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(114) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(phenylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

10

(115) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3,4-dichlorobenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(116) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-methylbenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

15

(117) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-methoxybenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (118) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-trifluormethylbenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(119) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-trifluormethoxybenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

25

(120) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-difluormethoxybenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(121) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3,4-methylenedioxybenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

30

- (122) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(furan-2-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (123) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(thien-2-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (124) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(pyridin-2-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (125) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(4-methylthiazol-2-ylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (126) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[[2-(pyridin-2-yl)ethyl]amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (127) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (128) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(morpholin-4-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (129) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (130) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (131) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-ethyl-1,7-dihydro-purin-6-on
- (132) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-propyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(133) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-isopropyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(134) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-butyl-1,7-dihydro-purin-6-on

5

(135) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-methyl-propyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(136) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-pentyl-1,7-dihydro-purin-6-on

10

(137) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-methyl-butyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(138) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-hexyl-1,7-dihydro-purin-6-on

15

(139) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-methyl-pentyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(140) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-allyl-1,7-dihydro-purin-6-on

20

(141) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(142) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(hex-5-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25

(143) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(pent-4-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30

(144) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(prop-2-in-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

- 75 -

(145) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-phenylethenyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(146) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(4-methyl-phenyl)ethenyl]-
5 1,7-dihydro-purin-6-on

(147) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-chlor-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (148) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-fluor-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(149) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on
15

(150) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-chlor-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(151) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-trifluormethyl-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on
20

(152) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-trifluormethoxy-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (153) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-phenyl-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(154) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (155) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-phenyl-1,7-dihydro-purin-6-on

- 76 -

(156) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-phenyl-propyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (157) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-fluor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(158) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-trifluormethyl-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (159) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-chlor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(160) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-brom-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15

(161) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-trifluormethoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (162) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-methoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(163) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-chlor-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (164) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-fluor-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(165) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(4-methyl-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

30

(166) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(4-fluor-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(167) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (168) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-cyclopentyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(169) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-cyclohexyl-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (170) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(cyclohexylmethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(171) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(cyclopentylmethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(172) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-cyclohexyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (173) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(furan-2-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(174) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(thien-2-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (175) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(pyridin-2-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(176) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(pyridin-4-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30

(177) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(furan-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(178) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(thien-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-
5 purin-6-on

(179) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(pyridin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (180) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(furan-2-yl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(181) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (182) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[3-(furan-2-yl)propyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(183) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[3-(pyridin-2-yl)propyl]-1,7-
20 dihydro-purin-6-on

(184) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-chlor-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (185) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-chlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(186) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-trifluormethyl-3-chlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (187) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3,3-dichlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

- (188) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(but-2-in-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 5 (189) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(cyclohex-1-en-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (190) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(cyclohexylmethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 10 (191) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(4-fluor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (192) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(2-chlor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 15 (193) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-brom-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (194) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-methyl-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 20 (195) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-trifluormethyl-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 25 (196) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(2-cyan-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (197) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(2-methoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 30

- 80 -

- (198) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-trifluormethoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (199) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-difluormethoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (200) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3,4-difluor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (201) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(naphth-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (202) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(furan-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (203) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(thien-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (204) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(pyridin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (205) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-chlor-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (206) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-chlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (207) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-trifluormethyl-3-chlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (208) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3,3-dichlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(209) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(but-2-in-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (210) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(cyclohex-1-en-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(211) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(cyclohexylmethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10

(212) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(4-fluor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15

(213) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(2-chlor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(214) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-brom-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20

(215) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-methyl-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(216) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-trifluormethyl-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25

(217) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(2-cyan-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30

(218) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(2-methoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

- 82 -

(219) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-trifluormethoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(220) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-difluormethoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(221) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3,4-difluor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(222) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(naphth-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(223) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(furan-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(224) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(thien-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(225) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(pyridin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(226) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(227) 8-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(228) 8-(Piperidin-3-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(229) 8-(Piperidin-4-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(230) 8-(3-Amino-hexahydroazepin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(231) 8-(4-Amino-hexahydroazepin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(232) 8-(Piperazin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(233) 8-(1,4-Diazepan-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(234) 8-(2-Amino-cyclohexylamino)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(235) 8-(3-Amino-cyclohexyl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(236) 8-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(237) 8-(Piperidin-3-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(238) 8-(Piperidin-4-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(239) 8-(3-Amino-hexahydroazepin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(240) 8-(4-Amino-hexahydroazepin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(241) 8-(Piperazin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

- 84 -

- (242) 8-(1,4-Diazepan-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on
- (243) 8-(2-Amino-cyclohexylamino)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on
- 5 (244) 8-(3-Amino-cyclohexyl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on
- 10 (245) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (246) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(2-methyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 15 (247) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(2,3-dimethyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (248) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(cyclopent-1-en-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 20 (249) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- 25 (250) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (251) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2-acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on
- 30 (252) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2-methylsulfonylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(253) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (254) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(255) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-{2-[2-(ethoxycarbonylmethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-1,7-dihydro-purin-6-on

10

(256) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-{2-[2-(aminocarbonylmethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-1,7-dihydro-purin-6-on

15

(257) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-{2-[2-(methylaminocarbonyl-methoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-1,7-dihydro-purin-6-on

(258) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-{2-[2-(ethylaminocarbonyl-methoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-1,7-dihydro-purin-6-on

20

(259) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-{2-[2-(dimethylaminocarbonyl-methoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-1,7-dihydro-purin-6-on

(260) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(naphth-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25

(261) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(isochinolin-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(262) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(chinazolin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30

- 86 -

- (263) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(chinolin-4-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (264) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(chinazolin-4-yl-methyl)-1,7-dihydro-
5 purin-6-on
- (265) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on
- (266) 8-[(2-Aminoethyl)amino]-7-benzyl-1-methyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-
10 on
- (267) 8-[N-Methyl-N-(2-aminoethyl)-amino]-7-benzyl-1-methyl-2-benzylamino-1,7-
dihydro-purin-6-on
- 15 (268) 8-[N-Ethyl-N-(2-aminoethyl)-amino]-7-benzyl-1-methyl-2-benzylamino-1,7-
dihydro-purin-6-on
- (269) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-cyanophenyl)ethyl]-1,7-
dihydro-purin-6-on
- 20 (270) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-aminocarbonyl-phenyl)-
ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (271) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-dimethylaminocarbonyl-
25 phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (272) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-methylsulfonyl-phenyl)-
ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on
- 30 (273) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-methylsulfonylamino-
phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(274) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-methylsulfonylamino-ethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(275) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenylsulfonylamino-ethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(276) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(naphth-1-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(277) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(chinazolin-2-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(278) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(isochinolin-1-yl-methyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(279) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4,5-dimethyl-oxazol-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(280) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4,5-dimethyl-thiazol-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(281) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(282) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(pyrazin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(283) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(3-methyl-isoxazol-5-yl-methyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(284) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(4,5-dimethyl-oxazol-2-yl-methyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

- 88 -

(285) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(pyrazin-2-yl-methyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

5 Beispiel 2

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

| | | |
|----|------------------------------|---------------|
| 10 | Wirksubstanz | 75,0 mg |
| | Calciumphosphat | 93,0 mg |
| | Maisstärke | 35,5 mg |
| | Polyvinylpyrrolidon | 10,0 mg |
| | Hydroxypropylmethylcellulose | 15,0 mg |
| 15 | Magnesiumstearat | <u>1,5 mg</u> |
| | | 230,0 mg |

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon,
20 Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu
25 Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden
30 mit Bienenwachs gegläntzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 3Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

5 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

| | | |
|----|---------------------|---------------|
| | Wirksubstanz | 100,0 mg |
| | Milchzucker | 80,0 mg |
| | Maisstärke | 34,0 mg |
| 10 | Polyvinylpyrrolidon | 4,0 mg |
| | Magnesiumstearat | <u>2,0 mg</u> |
| | | 220,0 mg |

Herstellungsverfahren:

- 15 Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

- 20 Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette
und einseitiger Teilerbe.

Beispiel 4Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz5 **Zusammensetzung:**1 **Tablette enthält:**

| | | |
|----|----------------------|---------------|
| | Wirksubstanz | 150,0 mg |
| | Milchzucker pulv. | 89,0 mg |
| | Maisstärke | 40,0 mg |
| 10 | Kolloide Kieselsäure | 10,0 mg |
| | Polyvinylpyrrolidon | 10,0 mg |
| | Magnesiumstearat | <u>1,0 mg</u> |
| | | 300,0 mg |

15 **Herstellung:**

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und
20 mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg
Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 5Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

| | | |
|----|-------------------|---------------|
| 5 | 1 Kapsel enthält: | |
| | Wirkstoff | 150,0 mg |
| | Maisstärke getr. | ca. 180,0 mg |
| | Milchzucker pulv. | ca. 87,0 mg |
| | Magnesiumstearat | <u>3,0 mg</u> |
| 10 | | ca. 420,0 mg |

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

15 Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 6

20

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

| | | |
|----|-----------------------------------|-----------------|
| | 1 Zäpfchen enthält: | |
| | Wirkstoff | 150,0 mg |
| 25 | Polyethylenglykol 1500 | 550,0 mg |
| | Polyethylenglykol 6000 | 460,0 mg |
| | Polyoxyethylensorbitanmonostearat | <u>840,0 mg</u> |
| | | 2000,0 mg |

30 Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

- 92 -

Beispiel 7Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

| | | |
|----|---------------------------------|-----------|
| 5 | 100 ml Suspension enthalten: | |
| | Wirkstoff | 1,00 g |
| | Carboxymethylcellulose-Na-Salz | 0,10 g |
| | p-Hydroxybenzoesäuremethylester | 0,05 g |
| | p-Hydroxybenzoesäurepropylester | 0,01 g |
| 10 | Rohrzucker | 10,00 g |
| | Glycerin | 5,00 g |
| | Sorbitlösung 70%ig | 20,00 g |
| | Aroma | 0,30 g |
| | Wasser dest. | ad 100 ml |

15

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der

20 Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

25 Beispiel 8Ampullen mit 10 mg WirksubstanzZusammensetzung:

| | | |
|----|-----------------------|-----------|
| 30 | Wirkstoff | 10,0 mg |
| | 0,01 n Salzsäure s.q. | |
| | Aqua bidest | ad 2,0 ml |

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

5

Beispiel 9Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz10 Zusammensetzung:

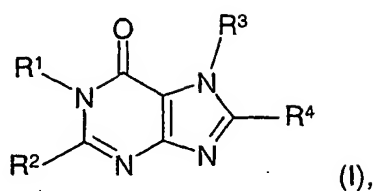
| | |
|-----------------------|------------|
| Wirkstoff | 50,0 mg |
| 0,01 n Salzsäure s.q. | |
| Aqua bidest | ad 10,0 ml |

15 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Patentansprüche

- 5 1. Purinderivate der allgemeinen Formel



in der

10

R¹ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₈-Alkylgruppe,

15

eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₄-Alkenylgruppe, die durch eine C₁₋₂-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,
C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-,
Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-gruppe substituiert ist,

20

eine C₃₋₈-Alkynylgruppe,

eine durch eine Gruppe R_a substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei

25

R_a eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Heteroaryl-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-,
Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-,
Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-,
Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-
ylcarbonylgruppe bedeutet,

eine durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei der Phenylring durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist und

5 R¹⁰ ein Wasserstoffatom,

ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkyloxygruppe,

10

eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Cyan-C₁₋₃-alkyl-amino-, N-(Cyan-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-Gruppe,

15

eine Formylamino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-yl-carbonylamino-, Piperidin-1-yl-carbonylamino-, Morpholin-4-yl-carbonylamino-, Piperazin-1-yl-carbonylamino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Bis-(C₁₋₃-alkylsulfonyl)-amino-, Aminosulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-sulfonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-sulfonylamino-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonylamino-, Piperidin-1-yl-sulfonylamino-, Morpholin-4-yl-sulfonylamino-, Piperazin-1-yl-sulfonylamino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylamino-, (C₁₋₃-Alkylamino)-thiocarbonylamino-, (C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino)-carbonylamino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-Gruppe,

25

eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-formylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₆-cycloalkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(arylcarbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyloxy-

30

- 96 -

carbonyl)-amino-, *N*-(Aminocarbonyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, *N*-(C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, *N*-[Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl]-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-*N*-(aryl-sulfonyl)-amino- oder *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-*N*-(aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-aminogruppe,

5

eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2,4-Dioxo-imidazolidin-1-yl-, 2,5-Dioxo-imidazolidin-1-yl- oder 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe, in der das Stickstoffatom in 3-Stellung jeweils durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann,

10 eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe,

15 eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyan-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

25 eine Carboxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Cyan-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

30 eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-,

- 97 -

Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, Morpholin-4-yl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkylgruppe,

5 eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Amino-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

10

eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfanyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

15

eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morpholin-4-yl-sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylgruppe,

20

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethyloxygruppe,

eine C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkynylgruppe,

25

eine C₃₋₄-Alkenyloxy- oder C₃₋₄-Alkinyloxygruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyloxygruppe,

30

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe oder

eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C₁₋₃-alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

R^{11} und R^{12} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy- oder Cyangruppe, oder

5

R^{11} zusammen mit R^{12} , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylendioxy-, Difluormethylendioxy- oder eine geradkettige C_{3-5} -Alkylengruppe und

10

R^{13} und R^{14} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkyloxygruppe bedeuten,

15

eine Phenyl- C_{1-4} -alkylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Cyan-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-Gruppe substituiert ist und der Phenylteil durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20

eine durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituierte Phenylgruppe, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25

eine Phenyl- C_{2-3} -alkenylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl-(CH_2)_m-A-(CH_2)_n-Gruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind und

30

A eine Carbonylgruppe, m die Zahl 0, 1 oder 2 und n die Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind und der Methylteil durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert ist,

- 5 eine Phenyl- $(CH_2)_m$ -B- $(CH_2)_n$ -Gruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} , m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind und

10 B eine Methylengruppe, die durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Mercapto-, C_{1-3} -Alkylsulfanyl-, C_{1-3} -Alkylsulfinyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylgruppe substituiert ist und gegebenenfalls zusätzlich durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist, bedeutet,

eine Naphthyl- C_{1-3} -alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 15 eine Naphthyl- $(CH_2)_m$ -A- $(CH_2)_n$ -Gruppe, in der der Naphthylteil durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} , A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20 eine Naphthyl- $(CH_2)_m$ -B- $(CH_2)_n$ -Gruppe, in der der Naphthylteil durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} , B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine [1,4]Naphthochinon-2-yl-, Chromen-4-on-3-yl-, 1-Oxoindan-2-yl-, 1,3-Dioxoindan-2-yl- oder 2,3-Dihydro-3-oxo-benzofuran-2-ylgruppe

- 25 eine Heteroaryl- $(CH_2)_m$ -A- $(CH_2)_n$ -Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryl- $(CH_2)_m$ -B- $(CH_2)_n$ -Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 30 eine C_{1-6} -Alkyl-A- $(CH_2)_n$ -Gruppe, wobei A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 5 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- eine R²¹-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der R²¹ eine C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-,
10 Piperidin-1-yl-carbonyl- oder Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-yl-carbonyl-Gruppe bedeutet und A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- eine Phenyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰
15 bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ und m wie vorstehend erwähnt sind und D eine Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, C₁₋₃-Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

- eine Naphthyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen
20 R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

eine durch eine Gruppe R_b substituierte C₂₋₆-Alkylgruppe, wobei

- 25 R_b durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom in 1-Stellung des Puringerüsts isoliert ist und

- R_b eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-,
30 Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-ylgruppe bedeutet,

- eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,
- oder eine Amino- oder Arylcarbonylaminogruppe,
- 5 R² ein Wasserstoffatom,
- eine C₁₋₈-Alkylgruppe,
- eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,
- 10 eine C₃₋₄-Alkenylgruppe, die durch eine C₁₋₂-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-gruppe substituiert ist,
- 15 eine C₃₋₈-Alkynylgruppe,
- eine C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe,
- eine durch eine Gruppe R_a substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei R_a wie vorstehend
- 20 erwähnt definiert ist,
- eine Phenylgruppe, die durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
- 25 eine durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei der Phenylring durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist und R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
- eine Phenyl-C₁₋₄-alkylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-
- 30 Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-

carbonyl-Gruppe substituiert ist und der Phenylteil durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Phenyl- C_{2-3} -alkenyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryl-Gruppe,

10 eine Phenyl- $(CH_2)_m$ -A- oder Phenyl- $(CH_2)_m$ -A- $(CH_2)_n$ -Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei A, R^{10} bis R^{14} , m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind und der Methylteil durch
15 eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert ist,

eine Phenyl- $(CH_2)_m$ -B- oder Phenyl- $(CH_2)_m$ -B- $(CH_2)_n$ -Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei B, R^{10} bis R^{14} , m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,
20

eine Naphthyl- C_{1-3} -alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Naphthyl- $(CH_2)_m$ -A- oder Naphthyl- $(CH_2)_m$ -A- $(CH_2)_n$ -Gruppe, in der der
25 Naphthylteil jeweils durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} , A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Naphthyl- $(CH_2)_m$ -B- oder Naphthyl- $(CH_2)_m$ -B- $(CH_2)_n$ -Gruppe, in der der
Naphthylteil jeweils durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} , B, m und n
30 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

-103 -

eine Heteroaryl-(CH₂)_m-A- oder Heteroaryl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Heteroaryl-(CH₂)_m-B- oder Heteroaryl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C₁₋₆-Alkyl-A- oder C₁₋₆-Alkyl-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 eine R²¹-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der R²¹, A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

20 eine Naphthyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

eine durch eine Gruppe R_b substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei R_b wie vorstehend erwähnt definiert ist,

25 eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonyl-Gruppe,

eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₆-alkyl)-aminogruppe,

eine durch die Reste R^{15} und R^{16} substituierte Aminogruppe, in der

R^{15} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe und

5

R^{16} eine C_{1-6} -Alkylgruppe, die durch R_a substituiert ist, bedeuten, wobei R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine durch die Reste R^{15} und R^{17} substituierte Aminogruppe, in der

10

R^{15} wie vorstehend erwähnt definiert ist und

R^{17} eine C_{2-6} -Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, Aryloxy-, Mercapto-, C_{1-3} -Alkylsulfanyl-, C_{1-3} -Alkylsulfinyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino-, Arylsulfanyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Arylsulfonylamino-, C_{1-3} -Alkyl-carbonylamino-, C_{3-6} -Cycloalkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, C_{1-3} -Alkyl-oxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonylamino-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazin-1-yl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

15

20

eine C_{3-6} -Cycloalkylamino- oder N -(C_{3-6} -Cycloalkyl)- N -(C_{1-3} -alkyl)-amino-Gruppe,

25 eine Phenylamino- oder N -(Phenyl)- N -(C_{1-3} -alkyl)-amino-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl- C_{1-6} -alkylamino- oder N -(Phenyl- C_{1-6} -alkyl)- N -(C_{1-3} -alkyl)-amino-Gruppe, 30 in der der Phenylteil jeweils durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 105 -

eine Naphthylamino- oder *N*-(Naphthyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

eine Naphthyl-C₁₋₆-alkylamino- oder *N*-(Naphthyl-C₁₋₆-alkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

5

eine Heteroaryl-amino- oder *N*-(Heteroaryl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

eine Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-homopiperazin-1-yl-Gruppe, oder

10

eine C₁₋₆-Alkyloxy-, C₃₋₆-Cycloalkyloxy- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyloxy-Gruppe,

eine C₁₋₆-Alkylsulfanyl-, C₃₋₆-Cycloalkylsulfanyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkylsulfanyl-Gruppe,

15

eine Phenyloxy- oder Phenylsulfanylgruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20

eine Phenyl-C₁₋₆-alkyloxy- oder Phenyl-C₁₋₆-alkylsulfanylgruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25

eine Naphthyloxy- oder eine Naphthylsulfanyl-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Naphthyl-C₁₋₆-alkyloxy- oder Naphthyl-C₁₋₆-alkylsulfanyl-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30

eine Heteroaryloxy- oder Heteroarylsulfanyl-Gruppe oder

eine Heteroaryl-C₁₋₆-alkyloxy- oder Heteroaryl-C₁₋₆-alkylsulfanyl-Gruppe,

R³ eine C₁₋₈-Alkylgruppe,

5

eine durch die Gruppe R_c substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei

R_c eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte
C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

10

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₅₋₇-
Cycloalkenylgruppe,

eine Arylgruppe oder

15

eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyridyl-,
Pyridazinyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet, wobei die vorstehend
erwähnten heterocyclischen Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgrup-
pen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb oder durch eine Trifluor-
methyl-, Cyan- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppe substituiert sein können,

20

eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe
substituierte C₃₋₆-Alkenylgruppe,

25

eine C₃₋₈-Alkynylgruppe,

eine Arylgruppe oder

30

eine Aryl-C₂₋₄-alkenylgruppe,

und

R⁴ eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich
5 durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein
10 kann,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₂-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl)-carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyan-thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,
15

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,
20

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylengruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-
25 gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome
30 enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlen-

stoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,

eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe,
5 die durch eine Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl- oder eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,

10

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino-[1,4]diazepan-1-ylgruppe,

15 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

20

eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl- oder eine Di-(C_{1-3} -alkyl)amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert ist,

eine C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-2} -alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-,
25 C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-2} -alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl- oder eine Di-(C_{1-3} -alkyl)amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert ist,

30

eine C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stick-

stoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

eine *N*-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch
5 eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei
die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoff-
atome voneinander getrennt sind,

eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-
10 alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe
substituiert ist,

eine *N*-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch
eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-
15 alkylgruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine
Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

20 eine *N*-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-*N*-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkyl-
teil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert
ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine
25 Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-
alkylgruppe substituiert ist,

eine *N*-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-*N*-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkyl-
teil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-
30 amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine R^{19} - C_{2-4} -Alkylamino-Gruppe, in der R^{19} durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C_{2-4} -Alkylamino-Teils getrennt ist und

R^{19} eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe darstellt,

5 eine R^{19} - C_{2-4} -Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C_{2-4} -Alkylamino-Teils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert ist und R^{19} durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C_{2-4} -Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei R^{19} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10 eine durch den Rest R^{20} substituierte Aminogruppe, in der

R^{20} eine Azetidin-3-yl, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe
15 darstellt, wobei die für R^{20} erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können,

eine durch den Rest R^{20} und eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der R^{20} wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für R^{20} erwähnten Reste jeweils
20 durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können,

eine R^{19} - C_{3-4} -alkyl-gruppe, in der der C_{3-4} -Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R^{19} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

25

eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl, Hexahydroazepin-3-yl- oder
30 Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)aminogruppe substituiert ist,

- 111 -

oder eine Azetidin-2-yl-C_{1,2}-alkyl-, Azetidin-3-yl-C_{1,2}-alkyl-, Pyrrolidin-2-yl-C_{1,2}-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl-C_{1,2}-alkyl-, Piperidin-2-yl-C_{1,2}-alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-C_{1,2}-alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl-C_{1,2}-alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C_{1,3}-Alkylgruppen
5 substituiert sein können, bedeuten,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander durch R_n mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten
10 gleich oder verschieden sein können und R_n ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl-, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C_{1,3}-Alkyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C_{1,3}-Alkyloxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe darstellt,

15 unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinoliny- oder Isochinolinygruppe zu verstehen ist,

20 oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinoliny- oder Isochinolinygruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome
25 ersetzt sind,

oder eine 1,2-Dihydro-2-oxo-pyridinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridinyl-, 2,3-Dihydro-3-oxo-pyridazinyl-, 1,2,3,6-Tetrahydro-3,6-dioxo-pyridazinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrimidinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-pyrimidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-pyrimidinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-pyrazinyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-indolyl-, 2,3-Dihydrobenzofuranyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-benzoxazolyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinoliny-, 1,4-Dihydro-4-oxo-

30

- 112 -

chinoliny-, 1,2-Dihydro-1-oxo-isochinoliny-, 1,4-Dihydro-4-oxo-cinnoliny-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinazoliny-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazoliny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazoliny-, 1,2-Dihydro-2-oxochinoxaliny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-chinoxaliny-, 1,2-Dihydro-1-oxo-phthalaziny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dioxo-phthalaziny-, Chromanyl-, Cumariny-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxiny- oder 3,4-Dihydro-3-oxo-2*H*-benzo[1,4]oxaziny-Gruppe zu verstehen ist,

wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert sein können, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinygruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

15

sowie die am Ringstickstoffatom in 3-Stellung oder in 9-Stellung des Hypoxanthingerüsts N-oxidierten oder methylierten oder ethylierten Derivate,

sowie die Derivate, in denen die 6-Oxogruppe des Hypoxanthingerüsts durch eine Thioxogruppe ersetzt ist,

20

mit der Maßgabe, daß die Verbindungen

8-(Piperidin-4-ylmethyl)-7-(4-fluorbenzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on und

8-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethyl)-7-(4-fluorbenzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25

ausgeschlossen sind,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

30

2. Purinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1,

in der R^1 , R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

5 R^4 eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

10 eine Piperidin-3-yl- oder Piperidin-4-ylgruppe,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

15 eine Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

20

oder eine N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-ethylamino-Gruppe bedeutet,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs

25 und deren Salze.

3. Purinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

30 R^1 ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-6} -Alkylgruppe,

eine C₃₋₆-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₄-Alkynylgruppe,

5

eine C₃₋₆-Cycloalkylmethyl-Gruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist,
wobei

10

R¹⁰ ein Wasserstoffatom, ein Fluor- Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl- oder Trifluormethyl-Gruppe,

15

eine Cyan-, Aminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- oder Methylsulfonyl-
Gruppe,

eine Amino-, Acetylamino- oder Methylsulfonylamino-Gruppe,

20

eine Hydroxy-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-,
Carboxymethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Ethyloxycarbonylmethoxy-,
Aminocarbonylmethoxy-, Methylaminocarbonylmethoxy-, Ethylamino-
carbonylmethoxy- oder Dimethylaminocarbonylmethoxy-Gruppe und

25

R¹¹ ein Wasserstoffatom, ein Fluor- oder Chloratom,

oder eine Methyl- oder Methoxy-Gruppe bedeuten,

eine Naphthylmethylgruppe, in der der Naphthylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist,
30 wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryl-methyl-Gruppe, wobei unter dem Begriff

- 115 -

Heteroaryl eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl- oder Chinazolinylgruppe zu verstehen ist und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R^{10} und R^{11} substituiert sind, wobei R^{10} und R^{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} und R^{11} substituiert ist, wobei R^{10} und R^{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,

oder eine 2-Oxo-propyl- oder Cyclohexylcarbonylmethylgruppe,

R^2 ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-6} -Alkylgruppe,

eine C_{3-6} -Alkenylgruppe,

20

eine C_{3-4} -Alkynylgruppe,

eine C_{3-6} -Cycloalkyl- oder C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-Gruppe,

eine Phenylgruppe, die durch R^{10} und R^{11} substituiert ist, wobei R^{10} und R^{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl- C_{1-3} -alkyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} und R^{11} substituiert ist, wobei R^{10} und R^{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30

eine Phenyl- C_{2-3} -alkenyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} und R^{11} substituiert ist, wobei R^{10} und R^{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 116 -

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} und R^{11} substituiert ist, wobei R^{10} und R^{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe,

eine Furanyl- C_{1-3} -alkyl-, Thienyl- C_{1-3} -alkyl- oder Pyridyl- C_{1-3} -alkyl-Gruppe,

eine Cyanogruppe,

10

eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminogruppe,

eine durch die Reste R^{15} und R^{16} substituierte Aminogruppe, in der

15

R^{15} ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe und

R^{16} eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die durch eine Cyan-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

20

eine durch die Reste R^{15} und R^{17} substituierte Aminogruppe, in der

R^{15} wie vorstehend erwähnt definiert ist und

25

R^{17} eine geradkettige C_{2-4} -Alkylgruppe, die jeweils endständig durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, Ethyloxycarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, Methylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Hydroxy-, Methoxy-, Phenyloxy-, Methylsulfanyl- oder Phenylsulfanyl-Gruppe substituiert ist, bedeutet,

30

- 117 -

eine Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-Methylpiperazin-1-yl-Gruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkylamino- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino-Gruppe,

5

eine Phenylaminogruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10

eine Naphthylmethylaminogruppe,

eine Heteroaryl-C₁₋₂-alkylaminogruppe, wobei der Begriff Heteroaryl wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

15

eine Methylsulfanyl-, Benzylsulfanyl- oder (2-Phenylethyl)sulfanyl-gruppe,

R³ eine C₄₋₆-Alkenylgruppe,

20

eine C₃₋₄-Alkenylgruppe, die durch ein Fluor- Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe substituiert ist,

eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

25

eine durch die Gruppe R_c substituierte Methylgruppe, wobei

R_c eine 1-Cyclopenten-1-yl- oder 1-Cyclohexen-1-yl- -Gruppe,

30

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan-, Methoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

- 118 -

eine Phenylgruppe, die durch zwei Fluoratome substituiert ist,

eine Naphthylgruppe oder

5 eine Furanyl-, Thienyl-, oder Pyridylgruppe bedeutet,

und

10 R^4 eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

15 eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, oder

20 eine N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-ethylamino-Gruppe bedeuten,

wobei soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

25

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Purinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in der

30

R^1 ein Wasserstoffatom,

- 119 -

eine Methyl-, Benzyl- oder 2-Phenylethylgruppe,

eine Naphthylmethyl- oder Methoxynaphthylmethylgruppe oder

5 eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

R^2 ein Wasserstoffatom,

eine Methyl- oder 2-Phenylethylgruppe,

10

eine Phenylcarbonylmethyl-Gruppe,

eine Cyanogruppe,

15 eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Isopropylamino-, Cyclohexylamino-
oder (Cyclohexylmethyl)amino-Gruppe,

eine Benzylamino-, Fluorbenzylamino- oder (2-Phenylethyl)amino-Gruppe oder

20 eine Piperidin-1-ylgruppe,

R^3 eine Benzyl- oder 3-Methyl-but-2-en-1-yl-Gruppe

und

25

R^4 eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

30

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (1) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
5
- (2) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-(4-fluor-benzylamino)-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (3) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenylethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on,
10
- (4) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-isopropylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (5) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methylamino-1,7-dihydro-purin-6-on,
15
- (6) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-cyclohexylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
20
- (7) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-[(cyclohexylmethyl)amino]-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (8) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(piperidin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
25
- (9) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-dimethylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (10) 2-Amino-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
30

- 121 -

- (11) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (12) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (13) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-2-(2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (14) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (15) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (16) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(naphthalin-1-yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (17) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(naphthalin-1-yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on und
- (18) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(4-methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

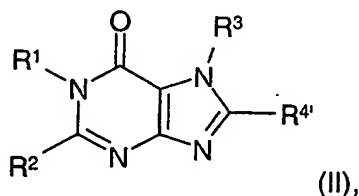
8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R⁴ eine der in Anspruch 1 erwähnten Gruppen, die eine Imino-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppen enthalten, bedeutet,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R¹, R² und R³ wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und R^{4'} eine der in Anspruch 1 für R⁴ erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe wie beispielsweise eine tert.-Butyloxycarbonyl-, 2.2.2-Trichlorethoxycarbonyl- oder Carbobenzyloxycarbonylgruppe substituiert ist, entschützt und anschließend gegebenenfalls alkyliert wird

- 123 -

und gewünschtenfalls anschließend ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere
5 aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, übergeführt wird.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/09100

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D473/30 C07D473/38 A61K31/52 A61K31/522 A61P3/10 A61P29/00 A61P19/10 | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | US 5 041 448 A (JANSSENS FRANS E ET AL) 20 August 1991 (1991-08-20) Spalte 36, Verbindungen 41, 43 Spalte 45, Verbindung 139 --- | 1,6-9 |
| A | EP 1 054 012 A (EISAI CO LTD) 22 November 2000 (2000-11-22) Formel 1 page 5, line 10 - line 25 --- -/-- | 1-10 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 8 December 2003 | | Date of mailing of the international search report 18/12/2003 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Rudolf, M |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/09100

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | <p>AUGUSTYNS K ET AL: "THE UNIQUE PROPERTIES OF DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV (DPP IV/CD26) AND THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF DPP IV INHIBITORS" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 6, no. 4, 1999, pages 311-327, XP000870290 ISSN: 0929-8673 page 315</p> <p>-----</p> | 1-10 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/09100

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 5041448 | A | 20-08-1991 | AT 85055 T | 15-02-1993 |
| | | | AU 588890 B2 | 28-09-1989 |
| | | | AU 5919186 A | 08-01-1987 |
| | | | CA 1267889 A1 | 17-04-1990 |
| | | | DE 3687601 D1 | 11-03-1993 |
| | | | DE 3687601 T2 | 03-06-1993 |
| | | | DK 295286 A | 25-12-1986 |
| | | | EP 0206415 A2 | 30-12-1986 |
| | | | ES 8800682 A1 | 01-02-1988 |
| | | | FI 862655 A ,B, | 25-12-1986 |
| | | | GR 861580 A1 | 21-10-1986 |
| | | | HU 42095 A2 | 29-06-1987 |
| | | | IE 59658 B1 | 09-03-1994 |
| | | | JP 62000487 A | 06-01-1987 |
| | | | KR 9309356 B1 | 28-09-1993 |
| | | | NO 862504 A ,B, | 29-12-1986 |
| | | | NZ 216536 A | 28-10-1988 |
| | | | PT 82824 A ,B | 01-07-1986 |
| | | | SU 1581221 A3 | 23-07-1990 |
| | | | US 5258380 A | 02-11-1993 |
| | | | ZA 8604677 A | 24-02-1988 |
| EP 1054012 | A | 22-11-2000 | AT 242775 T | 15-06-2003 |
| | | | AU 1688599 A | 26-07-1999 |
| | | | CA 2315736 A1 | 15-07-1999 |
| | | | DE 69815554 D1 | 17-07-2003 |
| | | | EP 1054012 A1 | 22-11-2000 |
| | | | US 6579868 B1 | 17-06-2003 |
| | | | EP 1300147 A1 | 09-04-2003 |
| | | | WO 9935147 A1 | 15-07-1999 |
| | | | JP 11263789 A | 28-09-1999 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/09100

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D473/30 C07D473/38 A61K31/52 A61K31/522 A61P3/10
A61P29/00 A61P19/10

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| X | US 5 041 448 A (JANSSENS FRANS E ET AL) 20. August 1991 (1991-08-20) Spalte 36, Verbindungen 41, 43 Spalte 45, Verbindung 139 | 1,6-9 |
| A | EP 1 054 012 A (EISAI CO LTD) 22. November 2000 (2000-11-22) Formel 1 Seite 5, Zeile 10 - Zeile 25 | 1-10 |
| | --- -/- | |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Dezember 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/12/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rudolf, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/09100

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| A | <p>AUGUSTYNS K ET AL: "THE UNIQUE PROPERTIES OF DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV (DPP IV/CD26) AND THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF DPP IV INHIBITORS"</p> <p>CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, Bd. 6, Nr. 4, 1999, Seiten 311-327, XP000870290</p> <p>ISSN: 0929-8673</p> <p>Seite 315</p> <p>-----</p> | 1-10 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Patentsymbol

PCT/EP 03/09100

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 5041448 A | 20-08-1991 | AT 85055 T | 15-02-1993 |
| | | AU 588890 B2 | 28-09-1989 |
| | | AU 5919186 A | 08-01-1987 |
| | | CA 1267889 A1 | 17-04-1990 |
| | | DE 3687601 D1 | 11-03-1993 |
| | | DE 3687601 T2 | 03-06-1993 |
| | | DK 295286 A | 25-12-1986 |
| | | EP 0206415 A2 | 30-12-1986 |
| | | ES 8800682 A1 | 01-02-1988 |
| | | FI 862655 A ,B, | 25-12-1986 |
| | | GR 861580 A1 | 21-10-1986 |
| | | HU 42095 A2 | 29-06-1987 |
| | | IE 59658 B1 | 09-03-1994 |
| | | JP 62000487 A | 06-01-1987 |
| | | KR 9309356 B1 | 28-09-1993 |
| | | NO 862504 A ,B, | 29-12-1986 |
| | | NZ 216536 A | 28-10-1988 |
| | | PT 82824 A ,B | 01-07-1986 |
| | | SU 1581221 A3 | 23-07-1990 |
| | | US 5258380 A | 02-11-1993 |
| | | ZA 8604677 A | 24-02-1988 |
| EP 1054012 A | 22-11-2000 | AT 242775 T | 15-06-2003 |
| | | AU 1688599 A | 26-07-1999 |
| | | CA 2315736 A1 | 15-07-1999 |
| | | DE 69815554 D1 | 17-07-2003 |
| | | EP 1054012 A1 | 22-11-2000 |
| | | US 6579868 B1 | 17-06-2003 |
| | | EP 1300147 A1 | 09-04-2003 |
| | | WO 9935147 A1 | 15-07-1999 |
| | | JP 11263789 A | 28-09-1999 |